R ve S Konfigürasyonunun Belirlenmesi

Cahn-Ingold-Prelog Kuralları: Moleküler Mimarideki Hassas Düzen ve Biyolojik Yansımaları

Ders Sunumu

TERADİGMA

Kiralite: Aynadaki Yansıma

Bir nesnenin aynadaki görüntüsüyle üst üste **çakışamaması** durumuna kiralite (elilik) denir.

Makroskobik Örnek

İnsanın sağ ve sol eli, bu asimetrinin en somut örneğidir; aynı yapıya sahip olmalarına karşın sağ eldiven sol ele asla uyum sağlamaz.

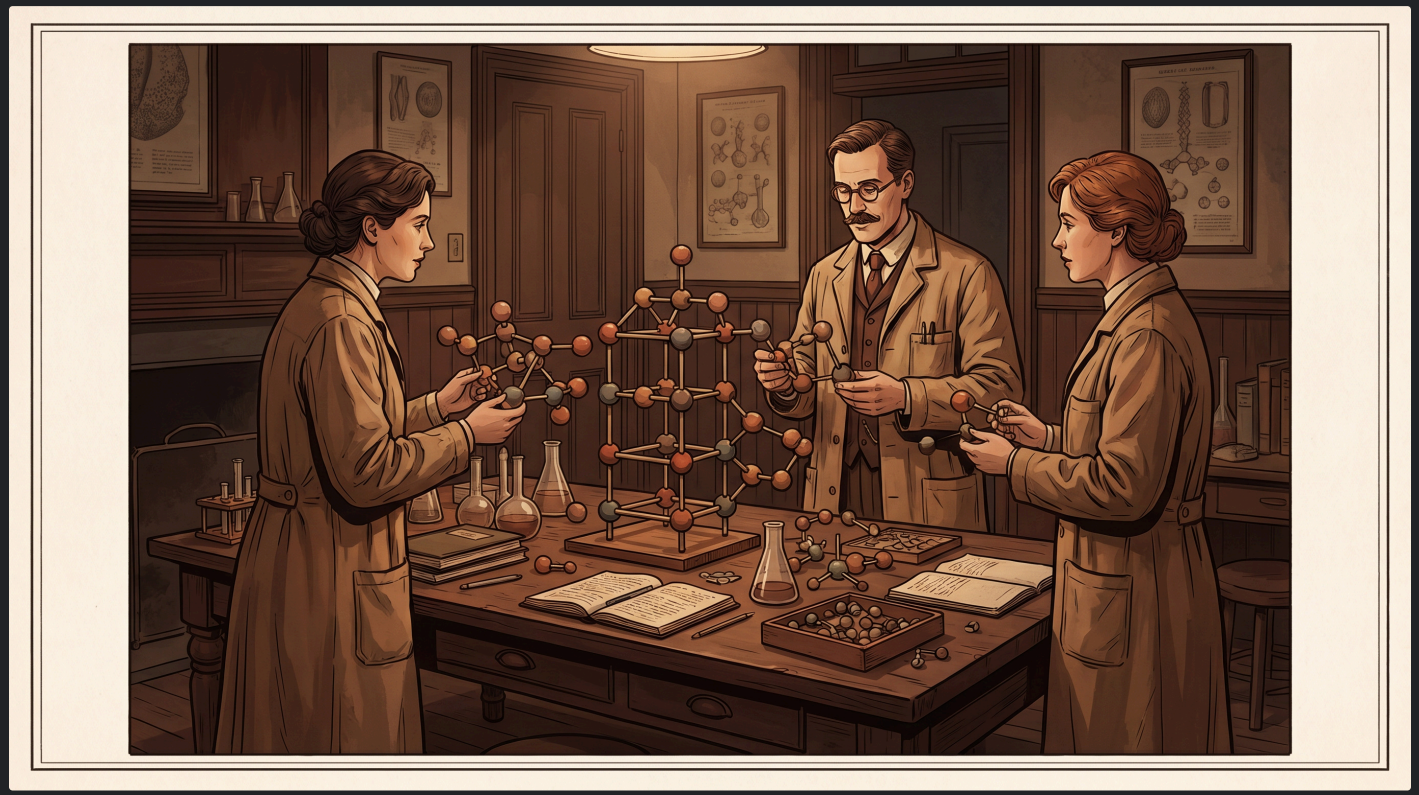
Moleküler Gerçeklik

Moleküler düzeyde bu geometrik gerçeklik, yaşam ile ölüm ve şifa ile zehir arasındaki çizgiyi belirler.

Şuursuz Parçacıklar

Atomlar şuursuz ve iradesiz parçacıklardır; ancak uzaydaki yönelimleri biyolojik sistemlerde hayati sonuçlar doğuracak şekilde düzenlenmiştir.

CIP Sistemi: Evrensel Bir Dil



1966 yılında R.S. Cahn, C. Ingold ve V. Prelog tarafından geliştirilen ve IUPAC tarafından standartlaştırılan sistem, moleküllerin mutlak konfigürasyonunu (R ve S) tanımlamak için tasarlanmıştır.

Öncelik Sıralaması

Kiral merkeze bağlı gruplar belirli bir öncelik sırasına göre dizilir.

R veya S Etiketi

Bu dizilimin yönüne göre molekül R (Rectus – Sağ) veya S (Sinister – Sol) olarak etiketlenir.

Hiyerarşik Düzen

Sistem, hiçbir belirsizliğe yer bırakmayan hiyerarşik bir matematiksel düzen sunar.

Kural l: Atom Numarası Hiyerarşisi

Kiral merkeze doğrudan bağlı atomlar, **proton sayılarına (Z)** göre büyükten küçüğe sıralanır.

1 Öncelik Ataması

En yüksek atom numarasına sahip grup "1. öncelik", en düşük olana (genellikle H) "4. öncelik" verilir.

2 Halojen Örneği

Br (Z=35) › Cl (Z=17) › F (Z=9) › H (Z=1) öncelik sırası tartışmasızdır.

3 İzotoplar

İzotoplar söz konusu olduğunda kütle numarası devreye girer; D (^{2}H), H'ye (^{1}H) göre önceliklidir.

Kural 2: Zincir Boyunca İlerleme

Kiral merkeze bağlı atomların tamamı aynı element olduğunda (örneğin hepsi C), zincir boyunca dışarıya doğru atom atom ilerlenir.

Küre Yöntemi

Her uzaklık düzeyindeki atomlar "küreler" (spheres) olarak listelenir ve kendi içinde atom numarasına göre sıralanır.

İzopropil vs Etil

İzopropil grubundaki C'ye bağlı liste (C, C, H) — etil grubundaki C'ye bağlı liste (C, H, H).

Sonuç

İkinci sırada C > H olduğu için izopropil grubu etil grubundan daha önceliklidir.

Kural 3: Hayalet Atomlar (Phantom Atoms)

Çoklu bağlar, sanki birden fazla tekli bağ varmış gibi sanal atomlarla açılır.

C=O Açılımı

C≡N Açılımı

Doğru Öncelik

Bu soyutlama, molekülün sterik ve elektronik dağılımını doğru önceliklendirmeyi sağlar. C=O çift bağında karbon bir gerçek O ve bir hayalet O'ya bağlı sayılırken, C≡N üçlü bağında karbon bir gerçek ve iki hayalet N atomuna bağlı olarak işlem görür.

Mutlak Konfigürasyonun Tayini

Öncelik sıralaması (1 › 2 › 3 › 4) tamamlandıktan sonra konfigürasyon belirlenir.

Adım 1

En düşük öncelikli grup (4 numara) gözlemciden uzaklaşacak şekilde tutulur.

Adım 2

1 → 2 → 3 yönünde hayali bir yay çizilir.

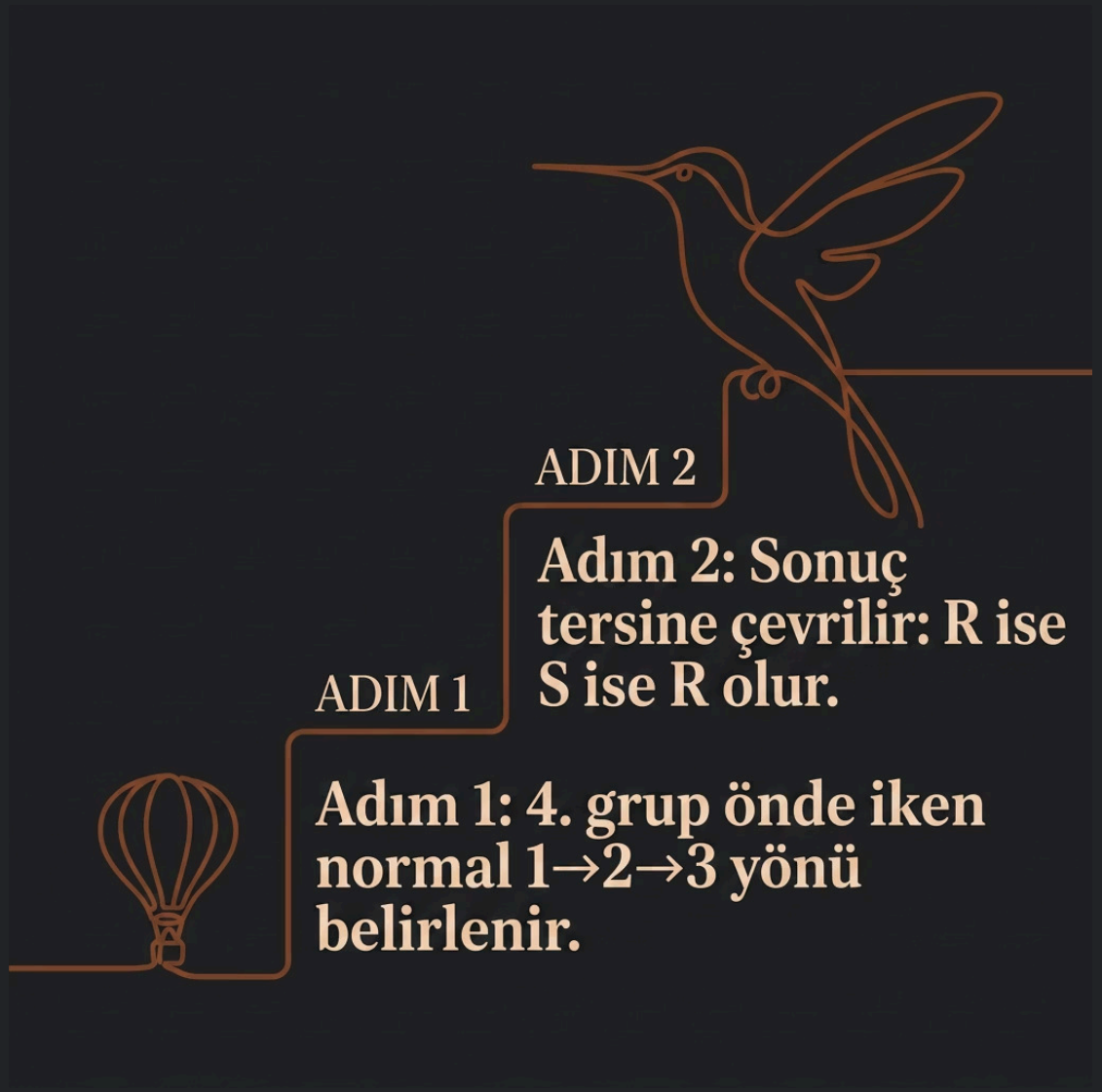
R (Rectus)

Saat yönünde dönüş → **R (Rectus)**

S (Sinister)

Saat yönünün tersine dönüş → **S (Sinister)**

İstisna: 4. Grup Önde Duruyorsa



Eğer en düşük öncelikli grup arkada değil önde (gözlemciye doğru) konumlandıysa pratik bir kural uygulanır.

Bu pratik kural, özellikle sınav koşullarında hızlı ve hatasız sonuç vermektedir.

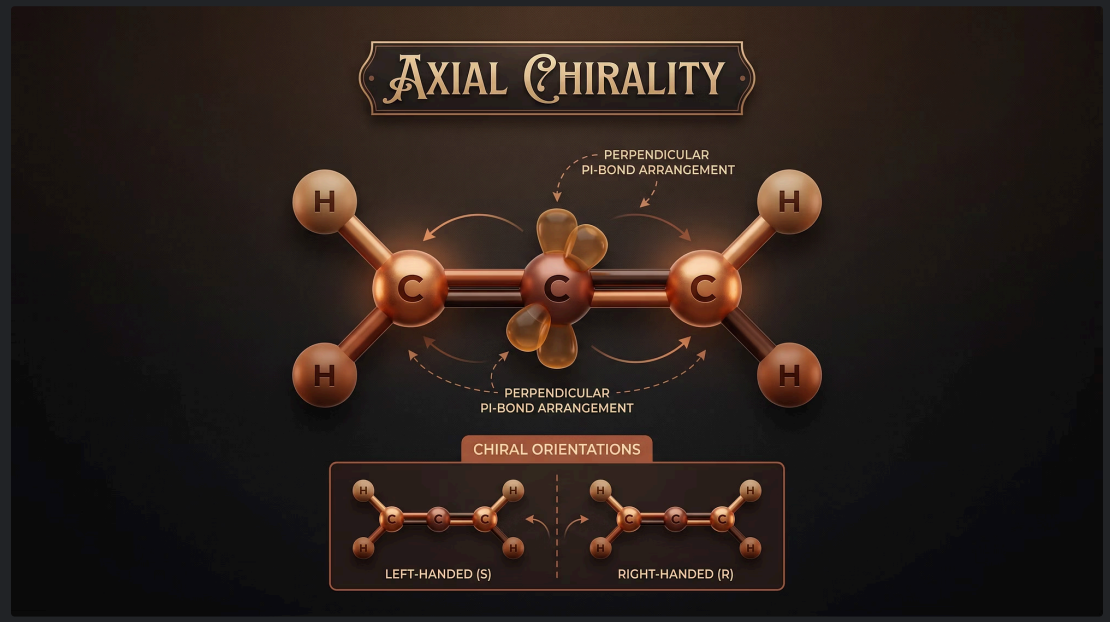
→ Normal şekilde 1 → 2 → 3 yönü belirlenir.

→ Bulunan sonucun tam tersi alınır: R çıktıysa S, S çıktıysa R'dir.

→ Bu yöntem, zihinsel rotasyon yapmadan hızlı sonuca ulaşmayı sağlar.

2013 IUPAC Güncellemeleri

Moleküler çeşitlilik arttıkça kuralların rafine edilmesi zorunlu hâle gelmiştir.



Psödoasimetrik Merkezler

Bağlı grupların kendi kiraliteleri nedeniyle asimetri kazanan merkezler küçük harflerle (r ve s) gösterilir.

Halkalı Yapılar ve Allenler

R2C=C=CR2 gibi eksenel kiralitede M ve P helisite tanımlarıyla kesin algoritmalar standartlaştırılmıştır.

2013 güncellemeleri, özellikle biyomoleküller ve sentetik ilaç kimyasındaki karmaşık yapılar için kritik öneme sahiptir.

Biyolojik Homokiralite: Temel Asimetri

Canlı organizmalar yapısal olarak homokiraldir — tek ellidirler.

L-Amino Asitler

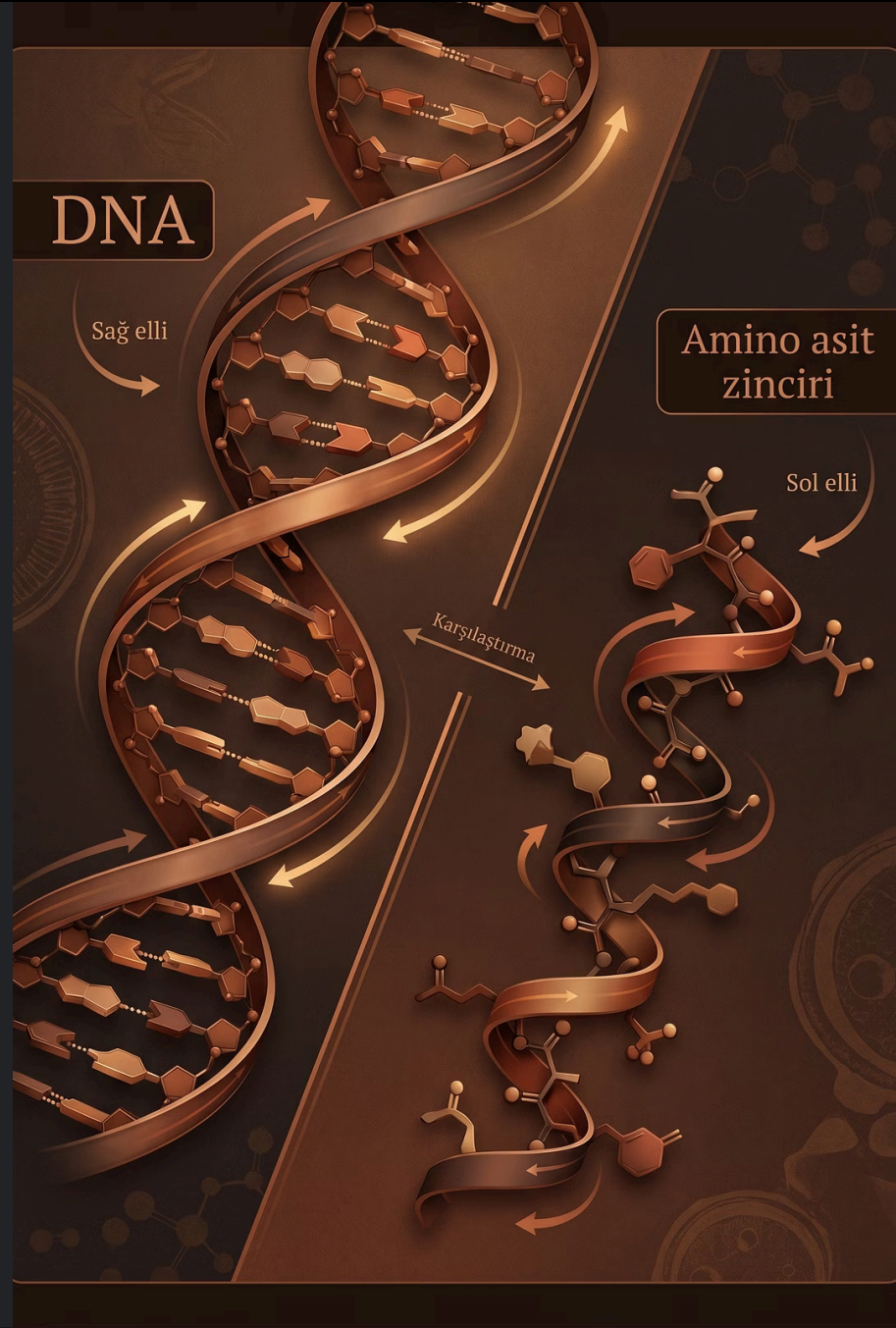
Proteinleri oluşturan amino asitlerin neredeyse tamamı sol-elli (L-izomer) yapıdadır.

D-Şekerler

DNA ve RNA omurgasını oluşturan şekerler ise sağ-elli (D-izomer) yapıdadır.

Geometrik Denetim

Bu asimetrik zemin, organizmaya giren her kiral molekülün sıkı bir geometrik denetimden geçmesini zorunlu kılar.



Easson-Stedman Hipotezi: Üç Nokta Etkileşimi

1933'te ortaya atılan bu model, kiral ayrımcılığın mekanizmasını açıklar: reseptörün iki enantiomeri birbirinden ayırt edebilmesi için ligand ile reseptör arasında **en az üç noktadan** spesifik etkileşim gerekir.

Ötomer (Aktif)

Aktif enantiomer (eutomer), reseptördeki üç tamamlayıcı bölgeye kusursuz biçimde oturur ve biyolojik sinyali başlatan konformasyonel değişikliği uyarır.

Distomer (İnaktif)

İnaktif enantiomer (distomer) en fazla iki noktaya temas edebilir; üçüncü grup boşta kalır veya sterik engel oluşturur.

Termodinamik Boyut: Bağlanma Enerjisi

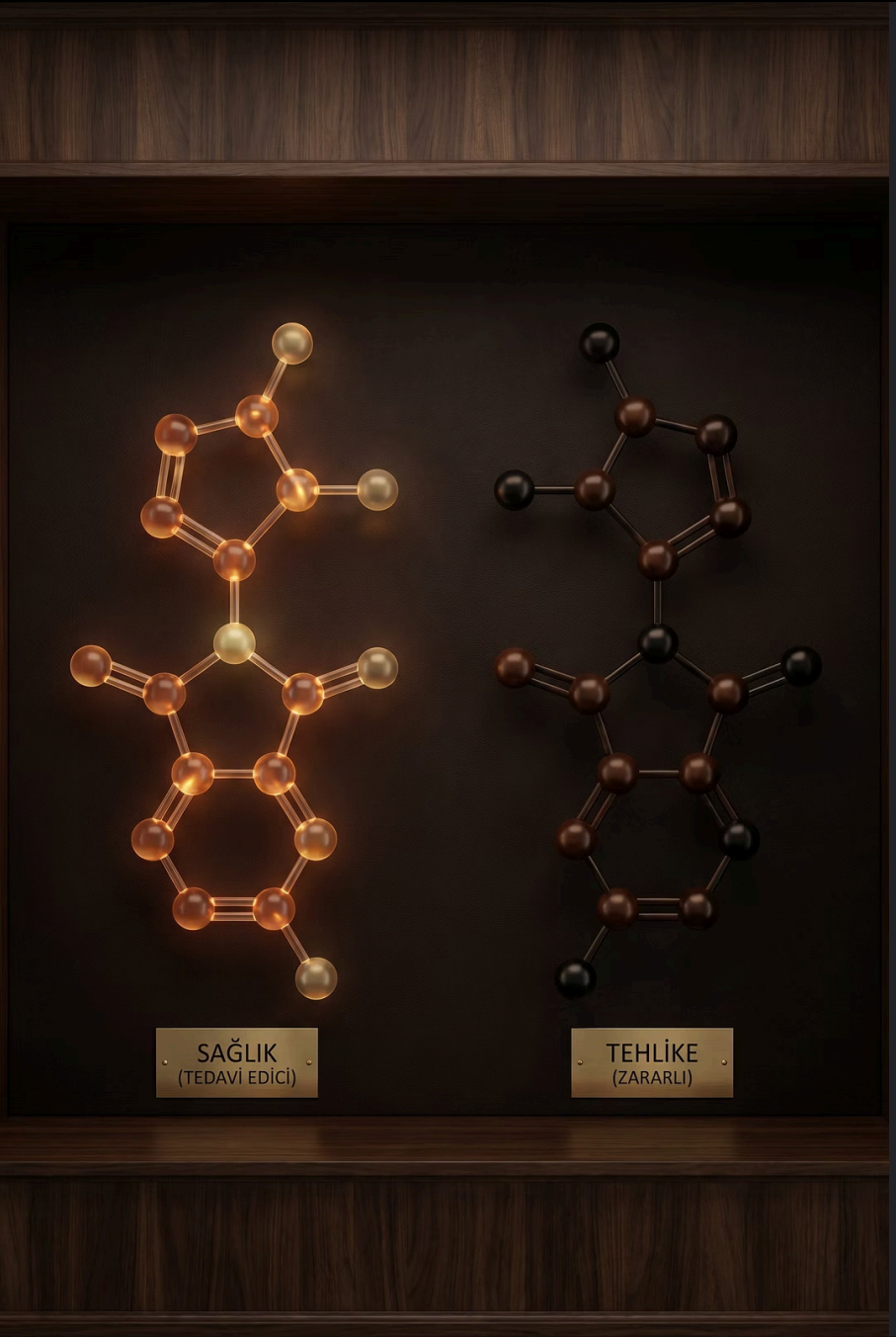
Kiral ayrımcılık yalnızca geometrik değil, aynı zamanda termodinamik bir süreçtir.

Enerji Farkının Etkisi

1 kcal/mol'lük enerji farkı (ΔΔG), bağlanma sabitlerinde yaklaşık 5–10 katlık farklılığa yol açabilir; ilaçlarda bu fark çoğunlukla çok daha büyüktür.

İndüklenmiş Uyum

Aktif enantiomer reseptörü "doğru" konformasyona yönlendirirken (indüklenmiş uyum — Koshland modeli) inaktif enantiomer bu değişikliği uyaramaz.



Talidomid Faciası: Bir Molekül, İki Kader

Rasemik karışım olarak piyasaya sürülen talidomid, hamile kadınlarda kullanıldığında ağır uzuv anomalilerine (fokomeli) yol açtı.

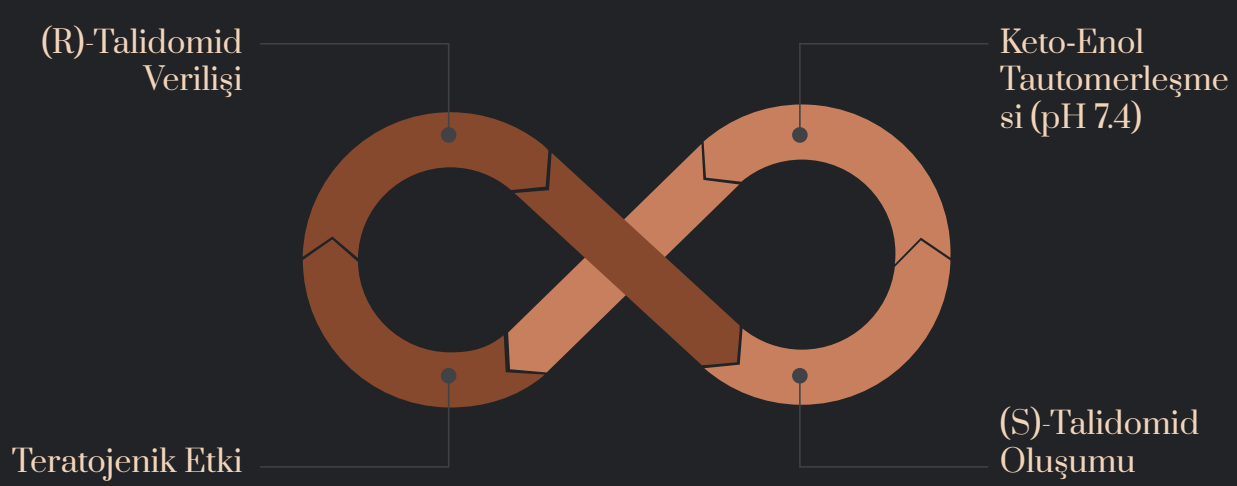
(R)-Talidomid

İstenilen sedatif ve anti-emetik etkiyi gösteren terapötik izomerdir.

(S)-Talidomid

Cereblon (CRBN) proteinindeki "tri-Trp" cebine güçlü biçimde bağlanır; SALL4 ve p63 gibi uzuv gelişiminde kritik transkripsiyon faktörlerinin yanlışlıkla yıkıma uğratılmasını uyarır.

Talidomidde Kiral İnversiyon



Saf (R)-talidomid verilse dahi sorun çözülmez; insan vücudunda fizyolojik koşullarda keto-enol tautomerleşmesi yoluyla kiral inversiyon gerçekleşir.

⚠ Kiral inversiyon, tek enantiomer stratejisinin her zaman yeterli olmadığını göstermektedir.

Fizyolojik Dönüşüm

pH 7.4 ortamında (R) formu (S) formuna dönüşebilmektedir.

Dinamik Yapı

Bu durum, biyolojik sistemlerin dinamik yapısını ve moleküllerin ortam koşullarına göre değişebilen edilgen yapılarını somut biçimde ortaya koyar.

İbuprofen: Metabolik Dönüşüm

Yaygın kullanılan bu NSAID rasemik karışım olarak satılır; ancak her iki izomerin biyolojik kaderi birbirinden farklıdır.

(S)-İbuprofen

COX enzimlerini inhibe ederek ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiyi uyaran aktif formdur; (R)-ibuprofene göre 100 kat daha etkilidir.

(R)-İbuprofen

İn vitro ortamda inaktiftir; karaciğerdeki izomeraz enzimi tarafından tek yönlü olarak (S)-ibuprofene dönüştürülür.

Sitalopram ve Essitalopram: Saflaştırmanın Etkisi

Rasemik sitalopramda serotonin geri alımını uyaran asıl molekül **(S)-sitalopram**'dır.

- (R)-sitalopramın aktif (S)-formunun reseptöre bağlanmasını allosterik olarak engellediği ve etkinliği düşürdüğü saptanmıştır.
- Yalnızca aktif enantiomeri içeren essitalopram, bu yükten arındırılmış olduğu için daha hızlı ve etkili bir antidepresan yanıt oluşturur.

Essitalopram, kiral saflığın klinik etkinliği nasıl artırdığının en çarpıcı örneklerinden biridir.

2024 FDA Onaylarında Kiral İlaçlar

FDA ve EMA, ilaçların mümkün olduğunca tekil enantiomer olarak geliştirilmesini teşvik etmekte, rasemik onayları istisnai durumlara hasretmektedir.

Rezdiffra (Resmetirom)

NASH/MASH tedavisinde onaylanan ilk ilaç; tiroid hormonu reseptörü-beta seçici agonist; tekil enantiomer.

Ojemda (Tovorafenib)

Pediatrik gliomada Tip II RAF inhibitörü; kinaz enziminin aktif bölgesine stereospesifik bağlanma gösterir; tekil enantiomer.

Cobenfy (Xanomeline)

Dopamin yolağını kullanmayan yeni nesil muskarinik reseptör agonisti antipsikotik; tekil enantiomer.

Kiral Kromatografi: Enantiomerlerin Ayrıştırılması

İki enantiomerin kaynama noktası, erime noktası ve çözünürlüğü akiral ortamlarda tıpatıp aynıdır; klasik yöntemlerle ayrılmaları imkansızdır.

Kiral Sabit Fazlar (CSP)

Ayrıştırma, ancak kiral sabit fazlar içeren kolonlarla gerçekleştirilebilir: aktif izomer kolondaki kiral oyuklara daha güçlü bağlanarak daha uzun süre oyalanır, inaktif izomer daha hızlı akar.

CMOF ve COF Teknolojileri

2020–2025 dönemi literatüründe Kiral Metal-Organik Kafesler (CMOF) ve Kovalent-Organik Kafesler (COF) rekor düzeyde seçicilik ve kapasite sunmaktadır.

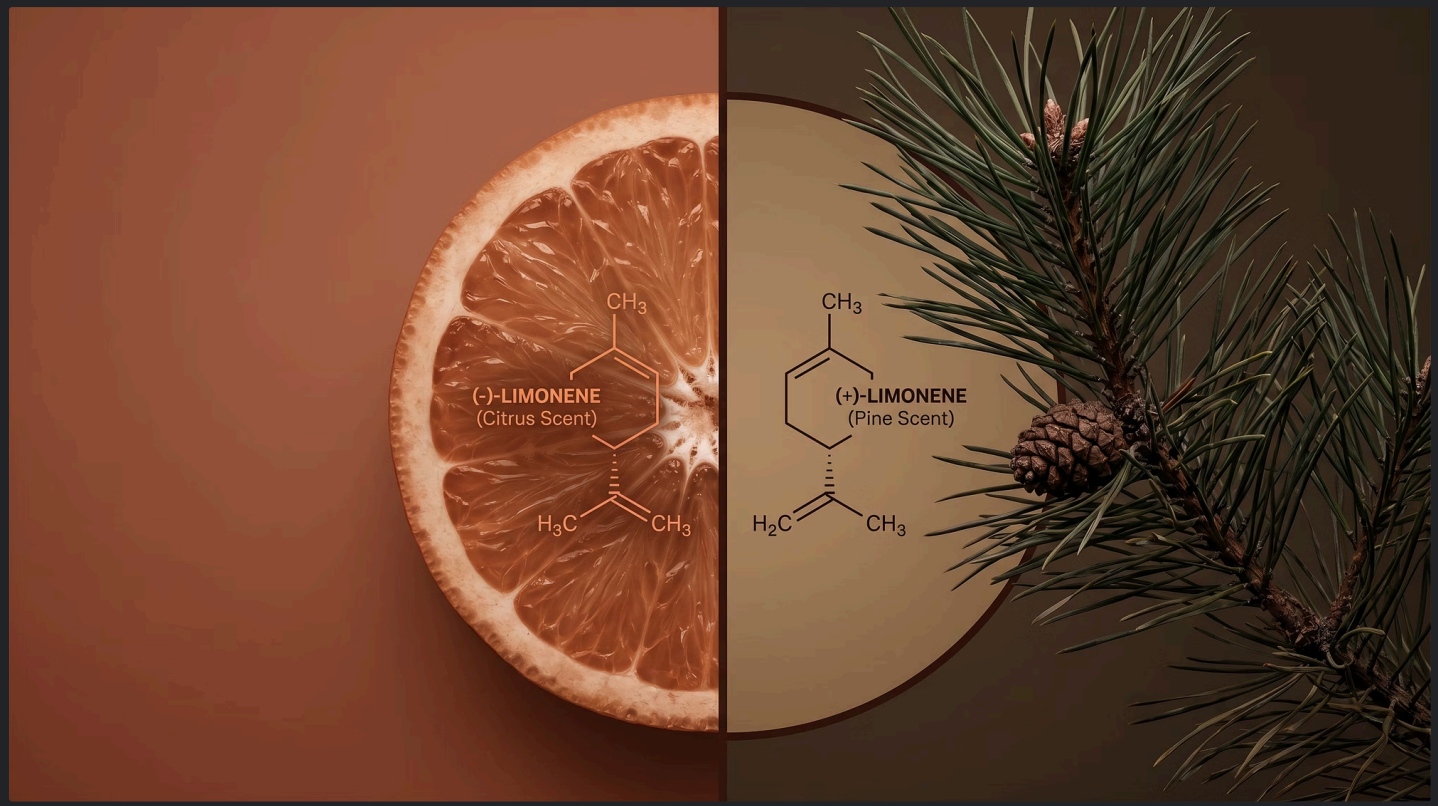
Enzim ve İnsan Teknolojisi: Bir Karşılaştırma

İnsanoğlu iki enantiomeri ayırmak için karmaşık teknolojiler, pahalı cihazlar ve özel tasarlanmış malzemeler kullanmak zorundadır.

> Küçücük bir hücre ise sahip olduğu enzimler aracılığıyla bu ayrımı sentez aşamasında %100 verimle ve atık oluşturmadan gerçekleştirir.

Enzim "bilerek" seçmez; seçici olarak yaratılmış bir yapıdır — bu mükemmellik, onu tasarlayan ve işleten sonsuz bir ilim ve kudretin göstergesidir.

(R)- ve (S)-Limonen: Aynı Atom, Farklı Sanat



(R)-Limonen portakal kokusu verirken, ayna görüntüsü olan (S)-Limonen çam veya limon kokusu verir; oysa her iki molekül de $C_{10}H_{16}$ formülüne sahiptir.

Dizilişin Sanatı

Koku, atomun kendisinden değil, atomların diziliş biçiminden (sanatından) kaynaklanmaktadır.

Harf Analojisi

Tıpkı aynı harflerle yazılan iki farklı kelimenin tamamen farklı anlamlar taşıması gibi; atomlar aynıdır, ancak farklı biçimde dizilmeleri farklı biyolojik etkiler ortaya çıkarır.

İrade ve Etki

Etki, mürekkepte değil, o mürekkebi kullanan iradeye aittir.

Homokiralite Problemi: Tesadüfün Sınırı

Yönlendirilmemiş kimyasal tepkimeler her zaman rasemik karışımlar (%50 sağ, %50 sol) üretir; fizik kuralları sağ ve sol formların oluşma ihtimalini eşit tutar.

Canlılığın İnatçı Seçimi

Canlılık ise inatçı biçimde yalnızca L-amino asitleri ve D-şekerleri kullanır.

Yanlış İzomerin Sonucu

Tek bir yanlış izomerin protein zincirine girmesi o proteinin üç boyutlu yapısını bozar ve işlevsiz hâle getirir.

Zorunlu Çıkarım

Milyarlarca ihtimal arasından ısrarla ve yalnızca belirli bir geometrik formun seçilmiş olması, bu seçimi gerçekleştiren bir iradenin varlığını zorunlu kılar.

Sonuç: R ve S Harflerinin İşaret Ettiği

CIP sistemi, moleküler geometriyi tanımlayan insan aklının ürünü evrensel bir dildir; ancak bu dilin tanımladığı gerçeklik çok daha derin bir anlama işaret eder.

Maddenin Kodlanmışlığı

Atomların uzaydaki milimetrik yönelimleri şifa ile zehir arasındaki farkı belirler; madde şuursuz, ancak sonsuz bir ilim tarafından kodlanmış ve düzenlenmiş olduğunu bu olgular ortaya koyar.

Tasarımın İmzaları

Easson-Stedman hipotezindeki üç noktalı hassas uyum, Talidomid faciasındaki tek atomik yönelim farkı ve homokiralitenin açıklanamayan kesinliği, bütünü kuşatan bir tasarımın imzalarıdır.

R ve S'nin Gerçek Anlamı

R ve S harfleri, bir molekülün yalnızca şeklini değil, ona yüklenmiş görevi ve bu görevi tayin eden iradeyi de tanımlar.